

Muscarinrezeptoren

Die Muscarinrezeptoren lassen sich ebenfalls in **Subtypen** aufteilen. Mithilfe molekularbiologischer Methoden konnten 5 verschiedene Rezeptorproteine identifiziert und deren Aminosäuresequenz aufgeklärt werden. Davon lassen sich bisher allerdings nur 4 pharmakologisch eindeutig charakterisieren (M_1 -, M_2 -, M_3 - und M_4 -Rezeptoren). In Mäusen wurden genetische »Knock-outs« für alle individuellen Rezeptorsubtypen hergestellt. In jedem Fall konnten charakteristische phänotypische Defizite oder Veränderungen nachgewiesen werden, obwohl die Gesundheit der Tiere offenbar nicht generell beeinträchtigt wurde.

Eine genaue **Zuordnung der Subtypen der Muscarinrezeptoren zu den verschiedenen Geweben und Zellen** ist gegenwärtig nur teilweise möglich. Außerdem exprimieren viele Gewebe mehrere Subtypen. Mit diesen Einschränkungen lässt sich Folgendes festhalten:

- Die **M_1 -Rezeptoren** (neuronale Muscarinrezeptoren) sind überwiegend im ZNS und in Ganglien,
- die **M_2 -Rezeptoren** vor allem im Herzen und
- die **M_3 -Rezeptoren** an glatten Muskelzellen und Drüsenzellen funktionell bedeutsam.

Im Gehirn lassen sich allerdings alle 5 Subtypen von Muscarinrezeptoren nachweisen. Die 5 Subtypen werden durch Acetylcholin gleichermaßen stimuliert und durch den klassischen Antagonisten Atropin gleichermaßen blockiert. Es sind bisher keine Agonisten in die Therapie eingeführt, die einen bestimmten Subtyp eindeutig selektiv aktivieren, dagegen gibt es relativ selektive **Antagonisten**. Pirenzepin bindet beispielsweise präferenziell an den M_1 -, Tropicamid an den M_4 -Rezeptor. Im Gift der Grünen Mamba (einer afrikanischen Schlange) wurden kürzlich Peptide entdeckt, die als muscarinische Antagonisten mit hoher Selektivität an M_1 -, M_2 - und M_4 -Rezeptoren binden. Therapeutisch spielen subtypspezifische Liganden, mit Ausnahme von Tropicamid, vorläufig nur eine untergeordnete Rolle (s. Tab. 3-3, S. 110).

Die Signalwege für muscarinische Rezeptoren sind in Abbildung 3-15 (S. 120) zusammen mit

denjenigen der adrenergen Agonisten dargestellt. Die Stimulation von Muscarinrezeptoren führt in vielen Fällen zu einer **Veränderung der Permeabilität der Zellmembran** gegenüber den Kationen Na^+ , K^+ und Ca^{2+} . Die **relativen Permeabilitätserhöhungen** sind in den einzelnen Organen unterschiedlich:

- **Glatten Muskelzellen**, die Aktionspotenziale produzieren, wie der größte Teil der glatten Muskulatur des Intestinaltraktes, antworten auf die Stimulation der Muscarinrezeptoren überwiegend mit einer Erhöhung der Membranpermeabilität für Natrium. Die Folge davon sind eine Depolarisation der Zellmembran, ein Einstrom von Ca^{2+} , eine Erhöhung der elektrischen Aktivität und eine Kontraktion.
- An den **Schrittmacherzellen des Herzens** steigert die Stimulation von Muscarinrezeptoren vornehmlich die Kaliumpermeabilität der Zellmembran (K_{ACh} -Kanal). So kommt es zur Verlangsamung der diastolischen Depolarisation und zur Abnahme der Schrittmacherfrequenz. An der negativ inotropen Wirkung von Acetylcholin am Vorhofmyokard ist außerdem eine Erniedrigung der Membranpermeabilität für Calcium beteiligt.

3.2.2 Direkt wirkende Parasympathomimetika

Stoffeigenschaften

Wie aus Abbildung 3-6 ersichtlich ist, kommen als direkt wirkende Parasympathomimetika vor allem Cholinester der Carbamoylsäure, also enge Strukturverwandte des Acetylcholins (**Carbachol**, **Bethanechol**) oder natürlich vorkommende Alkaloide (**Muscarin**, **Pilocarpin**) infrage. Sie alle sind durch einen quaternären oder tertiären Stickstoff (permanent oder pH-abhängig positiv geladen) sowie 2 elektronegative Sauerstoffatome gekennzeichnet, die den Molekülen eine charakteristische Ladungsverteilung verleihen und ihre Interaktion mit dem spezifischen Rezeptor wesentlich bestimmen.

Wie Acetylcholin, so **stimuliert** auch Carbachol nicht nur **Muscarin-**, sondern auch **Nicotinrezeptoren**. **Selektiv auf Muscarinrezeptoren** wirken da-

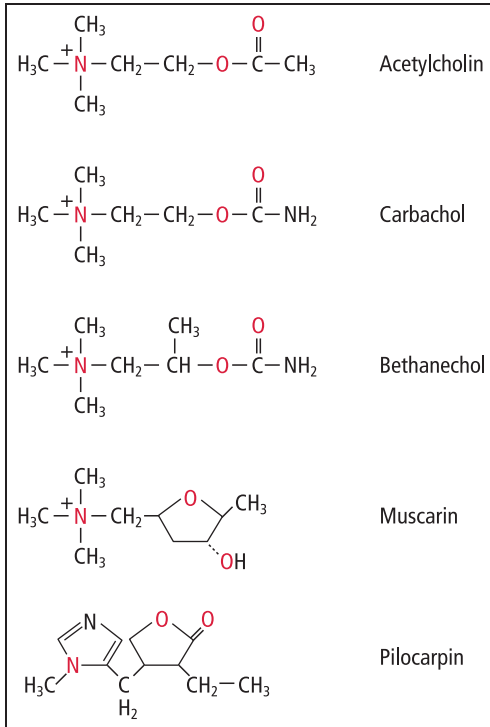


Abb. 3-6 Strukturformeln von direkt wirkenden Parasympathomimetika

gegen Bethanechol sowie die Alkaloide Muscarin (aus dem Fliegenpilz *Amanita muscaria*) und Pilocarpin (aus den Blättern von südamerikanischen *Pilocarpus*-Arten). Die Alkaloide **Pilocarpin** und **Arcolin** (ein als Genussmittel aber nicht therapeutisch verwendetes Alkaloid aus der Betelnuss mit muscarin- und nicotinartigen Wirkungen) haben auch zentralnervöse Effekte (Weckreaktion), die, zumindest im Fall von Pilocarpin, überwiegend durch Rezeptoren vom M_1 -Typ vermittelt werden.

Pharmakodynamik

Die Interaktion zwischen Acetylcholin und den Muscarinrezeptoren erfolgt nach unseren heutigen Vorstellungen über eine Anlagerung des quaternären Stickstoffs und des »Ester«- oder des »Carbonyl«-Sauerstoffs an Seitenketten bestimmter Aminosäuren in einer durch die transmembranären Helices TM_3 , TM_6 und TM_7 ge-

formten Bindungstasche des Rezeptors. Die strukturellen Ähnlichkeiten zwischen Acetylcholin und anderen direkt wirkenden Parasympathomimetika (s. Abb. 3-6) machen diese Art von **Agonist-Rezeptor-Wechselwirkung** verständlich.

Die Wechselwirkung von Acetylcholin mit nicotinischen Rezeptoren wird bei der Besprechung der Muskelrelaxanzien (s. Kap. 7.1, S. 329) beschrieben.

Obwohl direkte Parasympathomimetika theoretisch alle Gewebe oder Organe mit Acetylcholinrezeptoren beeinflussen können, wirken einige von ihnen mit gewisser Bevorzugung auf bestimmte Organe.

Die Existenz von Acetylcholinrezeptoren setzt nicht in allen Geweben eine Innervation durch parasympathische Nerven voraus. So erhalten beispielsweise die Blutgefäße keine parasympathische Innervation, und nur einige Gefäße der quergestreiften Muskulatur werden durch cholinerge sympathische Nerven versorgt. Dennoch verursacht injiziertes Acetylcholin über die Stimulation von Muscarinrezeptoren eine Vasodilatation in praktisch allen Gefäßgebieten, einschließlich der Lunge.

Ursache für die Vasodilatation ist eine durch Muscarinrezeptoren (M_3) vermittelte Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) aus den Endothelzellen der Blutgefäße (s. Tab. 3-1, S. 91) mit anschließender Aktivierung der Guanylatcyclase in den Gefäßmuskelzellen und deren Relaxation. *Blutdruckabfall* ist deshalb eine wesentliche Wirkung von Parasympathomimetika.

Hinsichtlich der **Organwirkungen** lässt sich die Vielzahl parasympathischer Wirkungen nicht ohne weiteres in therapeutisch erwünschte und in unerwünschte Effekte trennen. Je nach therapeutischer Zielsetzung kann die gleiche Wirkung, wie etwa die oben erwähnte Blutdrucksenkung, vorteilhaft oder nachteilig sein:

- **Säugetierherz:** Hier sind die Vorhöfe parasympathisch innerviert, die Kammern erhalten dagegen praktisch keine parasympathische Innervation, besitzen aber in sehr beschränktem Umfang Muscarinrezeptoren. Eine Erre-

gung von Muscarinrezeptoren führt im Sinusknoten zu einer Verlangsamung der Schrittmacherpotenziale, im AV-Knoten zu einer Verlängerung der Überleitungszeit (*negativ chronotrope* und *negativ dromotrope* Wirkung) und am Vorhofmyokard (in geringem Maße auch am Ventrikelmyokard) zu einer Abnahme der Kontraktilität (*negativ inotrope* Wirkung). Das Aktionspotenzial und die Refraktärperiode des Vorhofmyokards werden durch Stimulation von Muscarinrezeptoren verkürzt. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass Impulse von ektopischen Schrittmachern Vorhofflimmern oder -flattern auslösen.

- **Bronchialbaum:** Parasympathomimetika kontrahieren die glatte Muskulatur von Trachea und Bronchien und erhöhen die Gefahr der Auslösung eines Asthmaanfalls. Gleichzeitig wird die Bronchialsekretion gesteigert.
- **Verdauungstrakt:** Hier werden Speichel- und Magensaftsekretion angeregt, die glatte Muskulatur des Darms und der Gallenblase kontrahiert. Die glatte Muskulatur der Sphinkteren erschlafft hingegen.
- **Harnblase:** Der M. detrusor wird kontrahiert (Absetzen von Urin).
- **Auge:** Der M. sphincter pupillae wird kontrahiert (Miosis), ebenfalls der M. ciliaris. Die Kontraktion des M. ciliaris führt zu Nahakkommodation und über eine Erweiterung des Schlemm-Kanals zu einer Verbesserung des Kammerwasserabflusses (Abb. 3-7).

Schließlich bewirken Parasympathomimetika eine Steigerung der **Schweißsekretion**.

Pharmakokinetik

Acetylcholin ist eine *stark polare* Verbindung und wird deshalb weder in nennenswertem Ausmaß vom Darm resorbiert noch ist es in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu penetrieren. Das Gleiche gilt für die Carbaminsäureester des Cholins, **Carbachol** und **Bethanechol** (s. Abb. 3-6, S. 101). Die Wirkung dieser Agonisten bleibt daher bei systemischer Verabreichung auf die Peripherie beschränkt. Im Gegensatz zu Acetylcholin werden Carbachol und Bethanechol

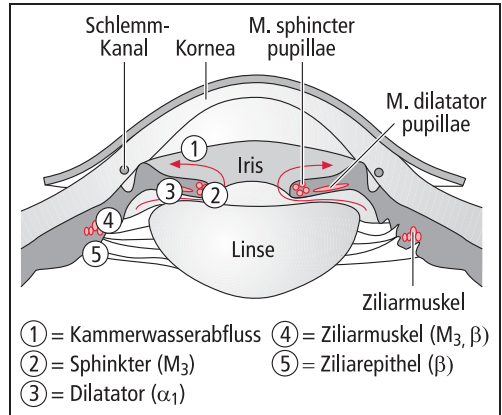


Abb. 3-7 Autonome Innervation des Auges und der Muskeln der vorderen Augenkammer und pharmakologische Angriffspunkte für die Therapie des Glaukoms (1–5)

Das vom Epithel des Ziliarkörpers gebildete Kammerwasser fließt (1) durch die Iris über den Schlemm-Kanal ab (roter Pfeil). Eine Hemmung der Sekretion (z. B. durch β -Rezeptoren-Blocker, (5)) oder Erhöhung des Abflusses senken den Augeninnendruck (Therapieziel beim Glaukom). Die Abflussgeschwindigkeit wird zum Teil durch die Weite des Kammerwinkels bestimmt. Eine Engstellung der Pupille (Miosis) durch den M. sphincter (durch muscarinische Agonisten aktiviert, durch Antagonisten gehemmt, (2)) erweitert den Kammerwinkel. Eine Weitstellung der Pupille (Mydriasis) durch den M. dilatator (stimuliert durch α -Agonisten, gehemmt durch α -Antagonisten, (3)) führt zur Verengung des Kammerwinkels und zu erschwertem Abfluss. Der Ziliarmuskel (4) wird, wie der M. sphincter, cholinerg aktiviert. Seine Kontraktion ermöglicht die Akkommodation zum Sehen in der Nähe und fördert ebenfalls den Kammerwasserabfluss. Eine Pupillenerweiterung durch Cholinolytika (z. B. Atropin) ist deshalb immer auch mit dem Verlust der Akkommodationsfähigkeit verbunden.

durch die Cholinesterase nicht abgebaut. Die somit im Vergleich zu Acetylcholin wesentlich längere Wirkungsdauer macht Carbachol und Bethanechol für eine therapeutische Anwendung geeignet.

Die Alkaloide **Muscarin** und **Pilocarpin** werden enteral resorbiert und können ebenfalls die Blut-Hirn-Schranke durchdringen, wodurch sich ihre zentrale Wirkung erklärt.

Therapeutische Verwendung

■ **Indikationen:** Parasympathomimetika werden im Wesentlichen nur noch zur Behandlung des *Glaukoms* und gelegentlich bei *Darm- und Blasenatonie* benutzt.

Pilocarpin wird zur Behandlung des *Glaukoms* in wässriger oder ölgiger Lösung in den Bindehautsack geträufelt. Die Wirkung setzt innerhalb weniger Minuten ein und hält etwa 6 h an. **Carbachol** wird für die gleiche Indikation in wässriger Lösung verwendet. Pilocarpin wird außerdem als Diagnostikum zur Gewinnung von Schweißproben bei Verdacht auf Mucoviszidose genutzt.

Bethanechol wird zur Behandlung der *postoperativen oder neurogenen Blasenatonie* in einer Dosierung von 20–50 mg mehrmals täglich p.o. gegeben. Bei Überdosierung lassen sich die Nebenwirkungen, aber auch die therapeutisch erwünschte Wirkung, durch Atropin beseitigen.

■ **Unerwünschte Wirkungen:** Je nach Indikationsstellung wird, vor allen Dingen bei hoher Dosierung, eine Reihe typischer **muscarinähnlicher Wirkungen** als unerwünscht empfunden, die sich aus den oben geschilderten Organwirkungen ergeben: *Speichelfluss, Bronchospasmus, Spasmen im Bereich des Magen-Darm-Traktes, Diarrhö, Bradykardie, Blutdruckabfall, Harndrang* und *vermehrte Schweißsekretion*. Leichte systemische Nebenwirkungen können auch nach Resorption von Augentropfen beobachtet werden.

Da die meisten Parasympathomimetika nicht absolut spezifisch auf Muscarinrezeptoren wirken, können bei hoher Dosierung auch **nicotinähnliche Nebenwirkungen** auftreten. Die Stimulation von Nicotinrezeptoren an der Skelettmuskulatur führt zu *Muskelzittern, Spasmen* und schließlich zu *Lähmungen*. Der gleiche Prozess in vegetativen Ganglien hat eine Stimulation postganglionärer, parasympathischer und sympathischer Neuronen und schließlich deren Lähmung zur Folge. Im ZNS bewirkt eine Stimulation von Acetylcholinrezeptoren zunächst eine Weckreaktion. Zudem wird das Atemzentrum zunächst aktiviert, bei weiterer Steigerung der Dosis eines direkten oder indirekten Cholinomimetikums aber schließlich gelähmt.

■ **Kontraindikationen:** Parasympathomimetika sind bei *Herzinsuffizienz* (negativ inotrope und chronotrope Wirkung) und *Asthma bronchiale* (Gefahr der Auslösung eines Bronchospasmus) kontraindiziert.

■ **Interaktionen:** Bei gleichzeitiger Gabe von *β -Rezeptoren-Blockern* kann es zu Störungen der atrioventrikulären Überleitung kommen.

■ **Handelsnamen und Dosierung:**
 Pilocarpin: Pilocarpol, Spersacarpin®; als Augentropfen in 1–3%iger Lösung
 Carbachol: Carbamann®, Isopto®-Carbachol; als Augentropfen in 0,5–2%iger Lösung
 Bethanechol: Myocholine-Glenwood®, 20–50 mg mehrmals tägl. p.o.

3.2.3 Indirekt wirkende Parasympathomimetika

Stoffeigenschaften

Indirekt wirkende Parasympathomimetika sind reversible und irreversible Hemmer der Cholinesterase.

3 Gruppen chemisch unterschiedlicher Hemmstoffe besitzen eine therapeutische oder toxikologische Bedeutung, und zwar:

- nicht veresternde Substanzen ohne Säureanteil im Molekül wie **Donepezil** (Abb. 3-8) und **Edrophonium** (Letzteres in Deutschland nicht im Handel)
- Carbaminsäureester wie **Physostigmin** (Eserin, ein Alkaloid aus der Kalabarbohne) und die synthetisch hergestellte Verbindung **Neostigmin** (s. Abb. 3-8)